

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOVAKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Iga 1 ml üksikannuse viaal sisaldab 3 mg topotekaani.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev helekollane kuni oranž lahus, pH $\leq 1,2$.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Topotekaani monoterapia on näidustatud retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähi (*small cell lung cancer*, SCLC) raviks, kui korduv ravi esimese rea ravimitega ei ole sobiv (vt lõik 5.1).

Topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud patsientidel, kellel esineb pärast kiiritusravi retsidiveerunud emakakaela kartsinoom, ja patsientidel, kellel on IV B staadiumi kasvaja. Eelnevalt tsisplatiini saanud patsiendid vajavad ravivähi intervalli enne kombinatsiooniga ravi alustamist (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kui topotekaani kasutatakse kombinatsioonis tsisplatiiniga, tuleb tutvuda tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne topotekaani esimese kuuri manustamist peab patsientide ravieelne neutrofiilide sisaldus olema $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, trombotsüütide sisaldus $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

Väikerakk-kopsuvähk

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on $1,5 \text{ mg/m}^2$ /ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul viiel järjestikusel päeval, kusjuures enne iga kuuri algust peetakse kolmenädalane paus. Hea taluvuse korral võib ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi taasmanustada, kui neutrofiilide sisaldus ei ole $\geq 1 \cdot 10^9/l$ ja trombotsüütide sisaldus $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ning hemoglobiinisaldus ei ole ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide sisaldus.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide sisaldus $< 0,5 \cdot 10^9/l$) kestusega vähemalt 7 päeva või raske neutropeenia koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust vähendada annuselt $0,25 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas annuseni $1,25 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas (või vajadusel annuseni $1,0 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas).

Annuseid tuleb vähendada ka siis, kui trombotsüütide sisaldus langeb alla $25 \cdot 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes katkestati topotekaani manustamine, kui annust oli vähendatud annuseni $1,0 \text{ mg/m}^2$ ja kõrvaltoimete ohjamiseks oleks olnud vajalik edasine annuse vähendamine.

Emakakaela kartsinoom

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on $0,75 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul päevadel 1, 2 ja 3. Tsisplatiini manustatakse 1. päeval intravenoosse infusioonina annuses 50 mg/m^2 ööpäevas pärast topotekaani annuse manustamist. Seda raviskeemi korratakse iga 21 päeva järel 6 korda või kuni haiguse progresseerumiseni.

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi uuesti manustada, kui neutrofiilide sisaldus ei ole $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, trombotsüütide sisaldus $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ja hemoglobiinisaldus $\geq 9 \text{ g/dl}$ (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide sisaldus.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide sisaldus $< 0,5 \cdot 10^9/l$) kestusega vähemalt 7 päeva või raske neutropeenia koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust järgnevate ravikuuride jooksul vähendada 20% võrra annuseni $0,60 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas (või vajadusel annuseni $0,45 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas).

Annuseid tuleb sarnaselt vähendada juhul, kui trombotsüütide sisaldus langeb alla $25 \cdot 10^9/l$.

Annustamine neerukahjustusega patsientidel

Monoteraapia (väikerakk-kopsuvähk)

Olemasolevaist andmeist ei piisa, et anda soovitusi patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on $< 20 \text{ ml/min}$. Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus munasarja kartsinoomi või väikerakk-kopsuvähiga patsientidel kreatiniini kliirensiga $20\text{--}39 \text{ ml/min}$ on $0,75 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas viiel järjestikusel päeval.

Kombinatsioonravi (emakakaela kartsinoom)

Kliinilistes uuringutes, kus topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga emakakaela vähi raviks, alustati ravi ainult patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Kui topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioonravi ajal ületab seerumi kreatiniinisaldus $1,5 \text{ mg/dl}$, soovatakse järgida tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhiseid annuse vähendamise/ravi katkestamise kohta. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse, ei ole piisavalt andmeid topotekaani monoteraapia jätkamise kohta emakakaela vähiga patsientidel.

Lapsed

Lastel on ravimi kasutamise kogemus vähene, mistõttu ei saa anda soovitusi topotekaanravi kasutamise kohta lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Topotekaani kasutamine peab toimuma tsütotoksilisele kemoterapiale spetsialiseerunud osakonnas ja seda tohib manustada ainult kemoterapias kogenud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

Topotekaani kontsentratsioon 1 ml viaalis on suurem (3 mg/ml) kui teistel topotekaani preparaatidel. Topotecan Eagle'it tuleb enne kasutamist tingimata lahjendada (vt lõik 6.6).

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

Topotecan Eagle sisaldab kontsentreeritumat annust (3 mg/ml) kui teised topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaadid (tavaliselt 1 mg/ml). Topotecan Eagle tuleb lahjendada lõpliku kontsentratsioonini 25 µg/ml–50 µg/ml (vt lahjendusjuhised lõigus 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Topotekaani on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- anamneesis raske ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- rinnaga toitmise (vt lõik 4.6);
- raske luuüdi depressioon juba enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab neutrofiilide lähtesisaldus $< 1,5 \cdot 10^9/l$ ja/või trombotsüütide sisaldus $< 100 \cdot 10^9/l$.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Topotecan Eagle vajab enne kasutamist sobivat lahjendamist. Topotekaani kontsentratsioon Topotecan Eagle'is erineb teistest topotekaani preparaatidest (vt lahjendusjuhised lõigus 6.6).

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

Topotecan Eagle sisaldab kontsentreeritumat annust (3 mg/ml) kui teised topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaadid (tavaliselt 1 mg/ml). Topotecan Eagle tuleb lahjendada lõpliku kontsentratsioonini 25 µg/ml–50 µg/ml (vt lahjendusjuhised lõigus 6.6).

Hematoloogiline toksilisus sõltub annusest, mistõttu tuleb pidevalt jälgida täisverepilti, sh trombotsüütide sisaldust (vt lõik 4.2).

Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaani põhjustada rasket müelosupressiooni. Topotekaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud sepsisega lõppenud müelosupressiooni ja sepsisest tingitud surmajuhtumeid (vt lõik 4.8).

Topotekaanis tingitud neutropeeniat võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhtumeid. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esinevad palavik, neutropeeniat ja kaasuv kõhuvalu.

Topotekaani on seostatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Riskifaktorid on anamneesis esinev interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ravimite ja/või kolooniat stimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavate sümptomite suhtes (nt köha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia) ning kui kinnitust leiab uus interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapiat või topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütoopenia tekkega. Seda tuleb topotekaani määramisel arvesse võtta,

näiteks juhul, kui kaalutakse ravi alustamist patsientidel, kellel on suurem risk kasvaja verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (PS [*performance status*] > 1) patsientide ravivastus on oodatult madalam ning tüsistuste oht on suurenenud (nt palavik, infektsioon ja sepsis) (vt lõik 4.8). Tähtis on patsiendi üldseisundi täpne hindamine ravi ajal tagamaks, et see ei ole halvenenud 3. astmeni.

Topotekaani kasutamise kogemus raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens <20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumbilirubiin ≥ 10 mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Topotekaani ei soovitata nendel patsiendigruppidel kasutada.

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin 1,5–10 mg/dl) manustati intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m² viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Neil täheldati topotekaani kliirensi vähenemist. Samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole läbi viidud mingeid *in vivo* farmakokineetilisi koostoimete uuringuid.

Topotekaan ei inhibeeri inimese P450-ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosse populatsiooni uuringus ei avaldanud granisetrooni, ondansetrooni, morfiini ega kortikosteroidide samaaegne manustamine märkimisväärset mõju kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) farmakokineetikale.

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoteraapiaravimitega, võib olla kombineeritud ravi talutavuse kindlustamiseks vaja vähendada kõigi ravimite annuseid. Kui topotekaani kombineeritakse platiinapreparaatidega, esineb oluline manustamisjärgne tõus tingitud koostoime sõltuvalt sellest, kas platiinapreparaati manustatakse topotekaanravi tsükli 1. või 5. päeval. Kui tsisplatiini või karboplatiini manustatakse topotekaanravi 1. päeval, tuleb kõigi ravimite annuseid vähendada, et antud kombinatsioon oleks sama talutav kui siis, kui platiinapreparaati manustatakse 5. päeval.

Topotekaani (0,75 mg/m² ööpäevas viiel järjestikusel päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m² ööpäevas 1. päeval) manustamisel 13 munasarjavähiga patsiendile tähendati 5. päeval AUC (12%, n=9) ja C_{max} (23%, n=11) vähest suurenemist. See muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoteraapia puhul, tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamist juhul, kui ükskõik kumb partner saab ravi topotekaaniga.

Rasestuda võivad naised

Prekliinilistes uuringutes oli topotekaan nii embrüo- kui fetotoksiline (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naisi teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

Rasedus

Kui topotekaani kasutatakse raseduse ajal või kui patsient topotekaanravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Topotekaan on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kuigi ei ole teada, kas topotekaan eritub inimese rinnapiima, tuleb ravi alustamisel rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Rottide reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud mõju isas- või emasloomade viljakusele. Kuid sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on topotekaan genotoksiline ning ei saa välistada selle mõju viljakusele, sealhulgas meeste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Väsimuse ja asteenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või mehhanismide käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Annuse määramise uuringutes, kus osales 523 retsidiveerunud munasarjavähiga ja 631 retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähiga patsienti, osutusid topotekaani monoterapia annust piiravaks toksilisuseks hematoloogilised kõrvaltoimed. Toksilisus oli ennustatav ja pöörduv. Ei täheldatud kumulatiivse hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse ilminguid.

Emakakaelavähi kliinilistes uuringutes on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni kõrvaltoimete profiil sarnane topotekaani monoterapia puhul täheldatuga. Üldine hematoloogiline toksilisus on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul väiksem kui topotekaani monoterapiat saavatel patsientidel, kuid suurem kui ainult tsisplatiini kasutamisel.

Topotekaani manustamisel koos tsisplatiiniga täheldati täiendavaid kõrvaltoimeid, kuid neid kõrvaltoimeid on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiate tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Topotekaani monoterapia ohutuse koondandmed on toodud allpool.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutsele esinemissagedusele (kõik kirjeldatud kõrvaltoimed). Esinemissagedused klassifitseeritakse kui: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: febrilne neutropeenia, neutropeenia (vt seedetrakti häired), trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia

Sage: pantsütopeenia

Teadmata tugev veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned juhud on olnud fataalsed)

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (mis võivad kõik olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu¹, mukosiit

¹ Topotekaanist tingitud neutropeenia tüsistusena on kirjeldatud neutropeenilise koliidi, sh surmaga lõppenud neutropeenilise koliidi juhtusid (vt lõik 4.4)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia

Sage: kihelus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: isutus (mis võib olla raske)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: infektsioon

Sage: sepsis²

² Topotekaaniga ravitud patsientidel on täheldatud surmajuhtumeid sepsise tõttu (vt lõik 4.4)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik, astenia, väsimus

Sage: halb enesetunne

Väga harv: ekstrasatsioon³

³ Ekstrasatsiooni on kirjeldatud väga harva. Reaktsioonid on olnud kerged ega ole üldjuhul vajanud eriravi.

Immuunsüsteemi häired

Sage: ülitundlikkusreaktsioon, sh lööve

Harv: anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia

Eespool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla suurem harva haiguseisundis patsientidel (vt lõik 4.4).

Allpool loetletud hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedused hõlmavad teateid kõrvaltoimetest, mis loeti seotuks/võimalikult seotuks topotekaanraviga.

Hematoloogilised

Neutropeenia. Rasket vormi (neutrofiilide sisaldus $< 1,0 \cdot 10^9/l$) täheldati esimese kuuri jooksul 55% patsientidest, kusuures kestus üle 7 päeva esines 20% ja kokku üldse 77% patsientidest (39% kõigi kuuride lõikes). Koos raske neutropeeniaga esinesid palavik või infektsioon 16% patsientidest esimese kuuri jooksul ja kokku 23 % patsientidest (16% kõigi kuuride lõikes). Raske neutropeenia tekkimise mediaan oli 9 päeva ja kestuse mediaan 7 päeva. Raske neutropeenia kestis üle 7 päeva 11% juhtudest kõigi kuuride kohta kokku. Kliiniliste uuringute käigus ravitud kõigist patsientidest (sh need, kellel arenes raske neutropeenia, kui ka need, kellel seda ei arenenud) tekkis 11%-l (4% kuuride lõikes) palavik ja 26%-l (9% kuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5% kõigist ravitud patsientidest (1% kuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia. Raske vorm (trombotsüütide sisaldus alla $25 \cdot 10^9/l$) arenes 25% patsientidest (8% kuuride lõikes). Mõõdukas vorm (trombotsüütide sisaldus $25,0-50,0 \cdot 10^9/l$) 25% patsientidest (15% kuuride lõikes). Raske trombotsütopeenia tekkimise mediaan oli 15 päeva ja kestuse mediaan 5 päeva. Trombotsüütide ülekanne tehti 4% juhtudel kõigi kuuride lõikes. Teated trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärtetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

Aneemia. Mõõdukat või rasket vormi ($Hb \leq 8,0$ g/dl) esines 37% patsientidest (14% kuuride lõikes). Erütrotsüütide ülekanne tehti 52% patsientidest (21% kuuride lõikes).

Mittehematoloogilised

Sagedamini registreeritud mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid seedetrakti häired, nagu iiveldus (52%), oksendamine (32%), kõhulahtisus (18%), kõhukinnisus (9%) ja mukosiit (14%). Raske iivelduse (3. või 4. aste), oksendamise, kõhulahtisuse ja mukosiidi esinemissagedus oli vastavalt 4%, 3%, 2% ja 1%.

Kerget kõhuvalu registreeriti 4% patsientidest.

Topotekaani kasutamise ajal täheldati ligikaudu 25% patsientidest väsimust ja 16% asteeniat. Väsimuse ja asteenia raskete vormide (3. või 4. aste) esinemissagedus oli vastavalt 3% ja 3%.

Täielikku või tugevalt väljendunud alopeetsiat täheldati 30% patsientidest ja osalist alopeetsiat 15% patsientidest.

Teised rasked kõrvaltoimed, mida registreeriti kui topotekaanraviga seotuid või võimalikult seotuid, olid isutus (12%), halb enesetunne (3%) ja hüperbilirubineemia (1%).

Harva täheldati ülitundlikkusreaktsioone, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja naha kihelust 1,5% patsientidest.

4.9 Üleannustamine

Topotekaanil teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise esmased komplikatsioonid arvatavse olevat luuüdi supressioon ja mukosiit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX17.

Topotekaani kasvjavastane toime põhineb DNA replikatsioonis osaleva ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsiooni hargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaan inhibeerib topoisomeraas-I, stabiliseerides ensüümi ja keermest lahknenu DNA (katalüütilise mehhanismi vahelüli) kovalentset kompleksi. Topotekaani poolt topoisomeraas-I pärssimise rakusiseseks tagajärjeks on valguliselt seotud DNA ühekeermeliste katkestuste teke.

Retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähk (SCC)

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani ja parimat toetavat ravi (n=71) ainult parima toetava raviga (n=70) patsientidel, kellel oli haigus pärast esimese rea ravi retsidiveerunud (pärast esimese rea ravi haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan: 84 päeva suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi korral, 90 päeva ainult parima toetava ravi korral) ning kellele korduv ravi intravenoosse kemoteraapiaga ei sobinud. Suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi grupis täheldati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult parima toetava ravi grupiga (logaritmiline vastaktest $p=0,0104$). Suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi grupi kohandamata riskisuhet ainult parima toetava ravi grupi suhtes oli 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Topotekaani ja parima toetava ravi patsientidel oli mediaanne elulemus 25,9 nädalat (95 % CI 18,3, 31,6) võrreldes 13,9 nädalaga (95% CI 11,1, 18,6) ainult parima toetava ravi grupi puhul ($p=0,0104$).

Patsientide teatatud sümptomid avatud hindamisskaalal näitasid suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi puhul ühesugust sümptomite vähenemise trendi.

Viidi läbi üks II faasi uuring (uuring 065) ja üks III faasi uuring (uuring 396), et hinnata suukaudse topotekaani efektiivsust intravenoosse topotekaani efektiivsusega patsientidel, kelle haigus oli retsidiveerunud ≥ 90 päeva pärast ühe eelneva kemoteraapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nendes kahes uuringus seostati suukaudset ja intravenoosset topotekaani sarnase sümptomite vähenemisega retsidiveerunud, ravile tundliku väikerakk-kopsuvähiga patsientidel nende teatatud sümptomite alusel avatud hindamisskaalal.

Tabel 1. Elulemuse, ravivastuse määra ja haiguse progresseerumiseni kulunud aja kokkuvõte väikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti suukaudse või intravenoosse topotekaani

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Keskmine elulemus (nädalad) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Riskisuhe (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ravivastuse määr (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan (nädalad) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,2)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskisuhe (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = ravitud patsientide koguarv.

CI = usaldusvahemik.

Ühes teises randomiseeritud III faasi uuringus, mis võrdles intravenooset topotekaani tsüklofosfamiidi, adriamütsiini (doksorubitsiini) ja vinkristiini (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku SCLC-ga patsientidel, oli üldine ravivastuse määr 24,3 % topotekaani ja 18,3 % CAV grupis. Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan oli kahes grupis sarnane (vastavalt 13,3 ja 12,3 nädalat). Elulemuse mediaan kahes grupis oli vastavalt 25,0 ja 24,7 nädalat. Intravenoosse topotekaani elulemuse riskisuhe CAV suhtes oli 1,04 (95 % CI 0,78–1,40).

Topotekaani ravivastuse määr kombineeritud väikerakk-kopsuvähi programmis (n=480) oli 20,2 % esimese rea ravile tundliku retsidiveerunud haigusega patsientidel. Elulemuse mediaan oli 30,3 nädalat (95 % CI: 27,6, 33,4).

Refraktaarse SCLC-ga patsientidel (kes ei reageerinud esimese rea ravile) oli topotekaani ravivastuse määr 4,0 %.

Emakakaela kartsinoom

Günekoloogilise onkoloogia grupi läbiviidud randomiseeritud võrdlevas III faasi uuringus (GOG 0179) võrreldi topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni (n=147) ainult tsisplatiiniga (n=146) histoloogiliselt kinnitatud püsiva, retsidiveerunud või IVB staadiumi emakakaela kartsinoomi ravis, kus kirurgiline ja/või kiiritusravi ei osutunud sobivaks. Topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioon oli üldise elulemuse seisukohast statistiliselt oluliselt parem tsisplatiini monoteraapiast pärast kohandamist vaheanalüüsi järgi (logaritmilise astaktesti p=0,033).

Tabel 2. Uuringu GOG-0179 tulemused

ITT populatsioon		
	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval iga 21 päeva järel	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval + topotekaan 0,75 mg/m ² ööpäevas kolmel päeval iga 21 päeva järel
Elulemus (kuud)	(n= 146)	(n = 147)
Mediaan (95 % usaldusvahemik)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskisuhe (95 % usaldusvahemik)	0,76 (0,59-0,98)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus	0,033	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat mittesaanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n= 46)	(n = 44)
Mediaan (95 % usaldusvahemik)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhe (95 % usaldusvahemik)	0,51 (0,31, 0,82)	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat saanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n= 72)	(n = 69)
Mediaan (95 % usaldusvahemik)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhe (95 % usaldusvahemik)	0,81 (0,59, 1,21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli elulemuse mediaan topotekaan ja tsisplatiini grupis 4,6 kuud (95 % usaldusvahemik: 2,6, 6,1) ja tsisplatiini grupis 4,5 kuud (95 % usaldusvahemik: 2,9, 9,6); riskisuhe 1,15 (0,59, 2,23). Pärast 180 päeva tekkinud retsidiiviga patsientide seas (n=102) oli elulemuse mediaan topotekaan ja tsisplatiini grupis 9,9 kuud (95% usaldusvahemik: 7, 12,6) ja tsisplatiini grupis 6,3 kuud (95 % usaldusvahemik: 4,9, 9,5); riskisuhe 0,75 (0,49, 1,16).

Lapsed

Topotekaan uuriti ka lastel, kuid ohutuse ja efektiivsuse kohta on saadud vähe andmeid.

Avatud uuringus, kus osalesid retsidiiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed (n = 108, vanusevahemik: vanemlapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaan algannuses 2,0 mg/m² 30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravivastusest. Tuumoriteks olid Ewingi sarkoom/primitiivne neuroektodermaalne tuumor, neuroblastoom, osteoblastoom ja rabdomüosarkoom. Kasvajavastane toime leidis tõestust peamiselt neuroblastoomiga patsientidel. Retsidiiveerunud või refraktaarse soliidtuumoriga lastel oli topotekaan toksilisus sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Selles uuringus said 46 (43 %) patsienti G-CSF-i üle 192 (42,1 %) kuuri; 65 (60 %) patsienti said erütrotsüütide massi ülekannet ja 50 (46 %) trombotsüütide ülekannet vastavalt üle 139 ja 159 kuuri (30,5 % ja 34,9 %). Refraktaarse soliidtuumoriga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus määrati annust limiteeriva müelosupressiooni põhjal kindlaks maksimaalne talutav annus 2,0 mg/m²/ööpäevas koos G-CSF-iga ja 1,4 mg/m²/ööpäevas ilma G-CSF-ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast topotekaan intravenooset manustamist annustes 0,5–1,5 mg/m² 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaanil suurt plasmakliirensit 62 l/h (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaanil oli ka suur jaotusruumala, umbes 132 l (SD 57), ja

suhteliselt lühike poolväärtusaeg (2–3 tundi). Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus ei osutanud mingile farmakokineetika muutusele pärast 5-päevast annustamist. Kõveraallune pindala suurenes ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Topotekaani korduval igapäevasel manustamisel on ravimi akumuleerumine vähene või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaani seonduvus plasmavalkudega on vähene (35 %) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimus peamiselt laktootsükli hüdrolüüsi kaudu, nii et moodustus avatud tsükliga karboksülaat.

Metabolism moodustab < 10% topotekaani eliminatsioonist. N-desmetüülmetaboliiti, millel oli rakkudel baseeruv analüüs sarnane või väiksem aktiivsus kui topotekaanil, leidis uriinis, plasmas ja roojas. Metaboliidi topotekaani kõveraalluse pindala suhte mediaan oli alla 10 % nii muutumatul kujul topotekaani kui ka topotekaanlaktooni puhul. Topotekaani O-glükuronisatsiooni metaboliit ja N-desmetüültopotekaan on kindlaks tehtud uriinis.

Ravimiga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaani viit ööpäevast annust oli 71–76 % manustatud intravenoossest annusest. Ligikaudu 51 % eritus muutumatul kujul topotekaanina ja 3 % N-desmetüültopotekaanina uriiniga. Roojaga eritus muutumatul kujul 18 % ja N-desmetüültopotekaanina 1,7 %. Üldiselt moodustas N-desmetüülmetaboliit keskmiselt alla 7 % (vahemik 4–9%) kogu ravimiga seotud materjalist uriinis ja roojas. Topotekaan-O-glükuroniidi ja N-desmetüültopotekaan-O-glükuroniidi sisaldus uriinis oli alla 2,0 %.

In vitro andmed, mis on saadud inimmaksas mikrosome kasutades, viitavad väikeste koguste N-desmetüülitud topotekaani moodustumisele. *In vitro* ei ole määratud topotekaan inimese P450 ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A või CYP4A ega inimese tsütosoolseid ensüüme dihidropürimidiini ega ksantiinoksüdaasi.

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani päevadel 1–5), oli 5. päeval topotekaani kliirens 1. päevaga võrreldes vähenenud (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² (n=9)) (vt lõik 4.5).

Plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiin 1,5–10 mg/dl) kontrollgrupiga võrreldes umbes 67 %-ni. Topotekaani poolväärtusaeg oli umbes 30 % võrra pikem, kuid jaotusruumala ilmselt muutust ei täheldatud. Kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) plasma kliirens vähenes maksakahjustusega patsientidel võrreldes kontrollgrupiga ainult umbes 10 %.

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 41–60 ml/min) patsientide plasma kliirens vähenes kontrollgrupiga võrreldes umbes 67 %-ni. Jaotusruumala oli veidi väiksem ja seega poolväärtusaeg pikenes ainult 14 % võrra. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenes topotekaani plasma kliirens 34 %-ni kontrollgrupi patsientide vastavast väärtusest. Keskmise poolväärtusaeg pikenes 1,9 tunnilt 4,9 tunnini.

Populatsiooniuringus ei avaldanud kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) kliirensile mingit olulist mõju rida tegureid, mille hulka kuulusid vanus, kehakaal ja astsiit.

Lapsed

Viiel päeval 30 minutit kestva infusiooni teel manustatud topotekaani farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Ühes uuringus jäi refraktaarse soliidtuumoriga lastel (vanuses 2–12 aastat, n = 18), noorukitel (vanuses 12–16 aastat, n = 9) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 16–21 aastat, n = 9) annus vahemikku 1,4–2,4 mg/m². Teises uuringus jäi leukeemiaga lastel (n = 8), noorukitel (n = 3) ja noortel täiskasvanutel (n = 3) annus vahemikku 2,0–5,2 mg/m². Nendes uuringutes ei ilmnenud soliidtuumori või leukeemiaga lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel topotekaani farmakokineetika selget erinevust, kuid lõplike järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimemehhanismist tulenevalt on topotekaanil genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luuüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaan ka embrüo-loote surma.

Topotekaani reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele, kuid emastel täheldati superovulatsiooni ja veidi saagenenud implantatsioonieelset loote kaotust.

Topotekaani kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Soolhape (E507) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud need, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist
18 kuud.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi normaalolukorras ületada 24 tundi temperatuuril 20°C–25°C ja rumivalgustuses.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Avatud ja lahjendatud ravimi säilitamise tingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml kontsentraat on I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud hallist butüülkummist korki ja alumiiniumkattega, millel on sinine polüpropüleenist äratõmmatav kattekork, ning millel on kollane viaali rõngasümbris.

Iga pakend sisaldab 1 viaali.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised nõuded

Rakendada tuleb järgmisi vähivastaste ravimite nõuetekohase käsitlemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama.

- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult selle ravimiga kokku, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks tarvitavad esemed, sh kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhandada kõrgel temperatuuril. Vedelad jäätmed võib ära uhta rohke veekogusega.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada rohke veega.

Lahjendusjuhised

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

Topotecan Eagle'i kontsentraat on läbipaistev, kollase kuni oranži värvusega ja sisaldab 3 mg/ml topotekaani, mis on suurem kontsentratsioon kui teistes topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaatides.

Kasutaja peab teatama kõigist ravimi manustamise vigadest.

Viitena tuleb kasutada järgnevaid annustustabeleid:

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised väikerakk-kopsuvähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitava annuse 1,5 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,25 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,0 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised emakakaelavähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitav annuse 0,75 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 0,60 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 0,45 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Vajalik on edasine Topotecan Eagle'i lahjendamine kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 massi-%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5 massi-%) süstelahusega, et saavutada lõplik topotekaani kontsentratsioon 25 µg/ml–50 µg/ml patsiendi infusioonilahuses. Lahjendus tuleb valmistada rangetes aseptilistes tingimustes (nt laminaarkapis).

Hävitamine

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ühendkuningriik
Tel: +1 201 326 5324
Faks: +1 201 391 2430

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/744/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Eagle 15 mg / 5 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Iga 5 ml mitme annuse viaal sisaldab 15 mg topotekaani.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev helekollane kuni oranž lahus, pH $\leq 1,2$.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Topotekaani monoterapia on näidustatud retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähi (*small cell lung cancer*, SCLC) raviks, kui korduv ravi esimese rea ravimitega ei ole sobiv (vt lõik 5.1).

Topotekaan kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud patsientidel, kellel esineb pärast kiiritusravi retsidiveerunud emakakaela kartsinoom, ja patsientidel, kellel on IV B staadiumi kasvaja. Eelnevalt tsisplatiini saanud patsiendid vajavad ravivähi intervalli enne ravi alustamist kombinatsiooniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamine

Annustamine

Kui topotekaani kasutatakse kombinatsioonis tsisplatiiniga, tuleb tutvuda tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne topotekaani esimese kuuri manustamist peab patsientide ravieelne neutrofiilide sisaldus olema $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, trombotsüütide sisaldus $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

Väikerakk-kopsuvähk

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on 1,5 mg/m²/ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul viiel järjestikusel päeval, kusjuures enne iga kuuri algust peetakse kolmenädalane paus. Hea taluvuse korral võib ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi taasmanustada, kui neutrofiilide sisaldus ei ole $\geq 1 \cdot 10^9/l$ ja trombotsüütide sisaldus $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ning hemoglobiini tase ei ole ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide sisaldus.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide sisaldus $<0,5 \cdot 10^9/l$) kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeenia koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust vähendada annuselt $0,25 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas annuseni $1,25 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas (või vajadusel annuseni $1,0 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas).

Annuseid tuleb vähendada ka siis, kui trombotsüütide sisaldus langeb alla $25 \cdot 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes katkestati topotekaani manustamine, kui annust oli vähendatud kuni $1,0 \text{ mg/m}^2$ ja kõrvaltoimete ohjamiseks oleks olnud vajalik edasine annuse vähendamine.

Emakakaela kartsinoom

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on $0,75 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul päevadel 1, 2 ja 3. Tsisplatiini manustatakse 1. päeval intravenoosse infusioonina annuses 50 mg/m^2 ööpäevas pärast topotekaani annuse manustamist. Ravi raviskeemi korratakse iga 21 päeva järel kuus korda või kuni haiguse progresseerumiseni.

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi uuesti manustada, kui neutrofiilide sisaldus ei ole $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, trombotsüütide sisaldus $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ja hemoglobiinisisaldus $\geq 9 \text{ g/dl}$ (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide sisaldus.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide sisaldus $<0,5 \cdot 10^9/l$) kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeenia koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust järgnevate ravikuuride jooksul vähendada 20% võrra annuseni $0,60 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas (või vajadusel annuseni $0,45 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas).

Annuseid tuleb sarnaselt vähendada juhul, kui trombotsüütide sisaldus langeb alla $25 \cdot 10^9/l$.

Annustamine neerukahjustusega patsientidel

Monoteraapia (väikerakk-kopsuvähk)

Olemasolevaist andmeist ei piisa, et anda soovitusi patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on $<20 \text{ ml/min}$. Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus munasarja kartsinoomi või väikerakk-kopsu kartsinoomiga patsientidel kreatiniini kliirensiga $20\text{--}39 \text{ ml/min}$ on $0,75 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas ühe järgestikuksel päeval.

Kombinatsioonravi (emakakaela kartsinoom)

Kliinilistes uuringutes, kus topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga emakakaela vähi ravis, alustati ravi ainult patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Kui topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioonravi ajal ületab seerumi kreatiniinisaldus $1,5 \text{ mg/dl}$, soovatakse järgida tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud juhiseid annuse vähendamise/ravi katkestamise kohta. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse, ei ole piisavalt andmeid topotekaani monoteraapia jätkamise kohta emakakaela vähiga patsientidel.

Lapsed

Lastel on ravimi kasutamise kogemus vähene, mistõttu ei saa anda soovitusi topotekaanravi kasutamise kohta lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Topotekaani kasutamine peab toimuma tsütotoksilisele kemoterapiale spetsialiseerunud osakonnas ning seda tohib manustada ainult kemoterapias kogenud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

Topotekaani kontsentratsioon 1 ml viaalis on suurem (3 mg/ml) kui muudel topotekaani preparaatidel. Topotecan Eagle'it tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõik 6.6).

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

Topotecan Eagle sisaldab kontsentreeritumat annust (3 mg/ml) kui teised topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaadid (tavaliselt 1 mg/ml). Topotecan Eagle tuleb lahjendada lõpliku kontsentratsioonini 25 µg/ml–50 µg/ml (vt lahjendusjuhised lõigus 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Topotekaani on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- anamneesis raske ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- rinnaga toitmine (vt lõik 4.6);
- raske luuüdi depressioon juba enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab neutrofiilide lähtesisaldus $< 1,5 \cdot 10^9/l$ ja/või trombotsüütide sisaldus $< 100 \cdot 10^9/l$.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Topotecan Eagle vajab enne kasutamist sobivat lahjendamist. Topotekaani kontsentratsioon Topotecan Eagle'is erineb teistest topotekaani preparaatidest (vt lahjendusjuhised lõigus 6.6).

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

Topotecan Eagle sisaldab kontsentreeritumat annust (3 mg/ml) kui teised topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaadid (tavaliselt 1 mg/ml). Topotecan Eagle tuleb lahjendada lõpliku kontsentratsioonini 25 µg/ml–50 µg/ml (vt lahjendusjuhised lõigus 6.6).

Hematoloogiline toksilisus sõltub annusest, mistõttu tuleb pidevalt jälgida täisverepilti, sh trombotsüütide sisaldust (vt lõik 4.2).

Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaani põhjustada rasket müelosupressiooni. Topotekaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud sepsisega lõppenud müelosupressiooni ja sepsisest tingitud surmajuhtumeid (vt lõik 4.8).

Topotekaanis tingitud neutropeeniat võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhtumeid. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esinevad palavik, neutropeeniat ja kaasuv kõhuvalu.

Topotekaani on seostatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Riskifaktorid on anamneesis esinev interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ravimite ja/või kolooniati stimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavate sümptomite suhtes (nt köha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia) ning kui kinnitust leiab uus interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapia või topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütoopenia tekkega. Seda tuleb topotekaani määramisel arvesse võtta, näiteks juhul, kui kaalutakse ravi alustamist patsientidel, kellel on suurem risk kasvaja verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (PS [*performance status*] >) patsientide ravivastus on oodatult madalam ning tüsistuste oht on suurenenud (nt palavik, infektsioon ja sepsis) (vt lõik 4.8). Tähtis on patsiendi üldseisundi täpne hindamine ravi ajal tagamaks, et see ei ole halvenenud 3. astmeni.

Topotekaani kasutamise kogemus raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumbilirubiin $\geq$ 10 mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Topotekaani ei soovitata nendel patsiendigruppidel kasutada.

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin 1,5–10 mg/dl) manustati intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m² viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Neil täheldati topotekaani kliirensi vähenemist. Samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole läbi viidud mingeid *in vivo* farmakokineetilisi koostoimete uuringuid.

Topotekaan ei inhibeeri inimese P450-ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosses populatsiooniuuringus ei avaldanud granisetrooni, ondansetrooni, morfiini või kortikosteroidide samaaegne manustamine märkimisväärset mõju kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) farmakokineetikale.

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoteraapiaravimitega, võib olla kombineeritud ravi talutavuse kindlustamiseks vaja vähendada kõigi ravimite annuseid. Kui topotekaani kombineeritakse platiinapreparaatidega, esineb oluline manustamisjärjekorraga tingitud koostoime sõltuvalt sellest, kas platiinapreparaati manustatakse topotekaanravi tsükli 1. või 5. päeval. Kui tsisplatiini või karboplatiini manustatakse topotekaanravi 1. päeval, tuleb kõigi ravimite annuseid vähendada, et antud kombinatsioon oleks sama talutav kui siis, kui platiinapreparaati manustatakse 5. päeval.

Topotekaani (0,75 mg/m² ööpäevas viiel järgneval päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m² ööpäevas 1. päeval) manustamisel 13 munasarjavähiga patsiendile täheldati 5. päeval AUC (12 %, n = 9) ja C_{max} (23 %, n = 11) vähest suurenemist. See muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoteraapia puhul, tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamist juba, kui ükskõik kumb partner saab ravi topotekaaniga.

Rasestuda võivad naised

Prekliinilistes uuringutes oli topotekaan nii embrüo- kui ka fetotoksiline (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naisi teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

Rasedus

Kui topotekaani kasutatakse raseduse ajal või kui patsient topotekaanravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Topotekaan on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kuigi ei ole teada, kas topotekaan eritub inimese rinnapiima, tuleb ravi alustamisel rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Rottide reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud mõju isas- või emasloomade viljakusele. Kuid sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on topotekaan genotoksiline ning ei saa välistada selle mõju viljakusele, sealhulgas meeste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Väsimuse ja asteenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või mehhanismide käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Annuse määramise uuringutes, kus osales 523 retsidiveerunud munasarjavähiga ja 631 retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähiga patsienti, osutusid topotekaani monoterapia annust piiravaks toksilisuseks hematoloogilised kõrvaltoimed. Toksilisus oli ennustatav ja pöörduv. Ei täheldatud kumulatiivse hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse ilminguid.

Emakakaelavähi kliinilistes uuringutes on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni kõrvaltoimete profiil sarnane topotekaani monoterapia puhul täheldatuga. Üldine hematoloogiline toksilisus on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul väiksem kui topotekaani monoterapiat saavatel patsientidel, kuid suurem kui ainult tsisplatiini kasutamisel.

Topotekaani manustamisel koos tsisplatiiniga täheldati täiendavaid kõrvaltoimeid, kuid neid kõrvaltoimeid on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiate tsisplatiini ravimiomaduste kokkuvõttest.

Topotekaani monoterapia ohutuse koondandmed on toodud allpool.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutse esinemissagedusele (kõik kirjeldatud kõrvaltoimed). Esinemissagedused klassifitseeritakse kui: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), sealhulgas üksikjuhud ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: febriilne neutropeenia, neutropeenia (vt seedetrakti häired), trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia

Sage: pantsütopeenia

Teadmata: tugev veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)

Respiratoorsed, rinnkere ja mediastiinumi häired

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned juhud on olnud fataalsed)

Seedetrakti häired

Väga sage: üldvõõrutus, oksendamine ja kõhulahtisus (mis võivad kõik olla tõsised), kõhukinnisus, kõhualu¹, mukosiit

¹Topotekaanist tingitud neutropeenia tüsistusena on kirjeldatud neutropeenilise koliidi, sh surmaga lõppenud neutropeenilise koliidi juhtusid (vt lõik 4.4)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia

Sage: sügelus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: isutus (mis võib olla tõsine)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: infektsioon

Sage: sepsis²

²Topotekaaniga ravitud patsientidel on täheldatud surmajuhtumeid sepsise tõttu

(vt lõik 4.4)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik, asteenia, väsimus

Sage: halb enesetunne

Väga harv: ekstravasatsioon³

³Ekstravasatsiooni on kirjeldatud väga harva. Reaktsioonid on olnud kerged ega ole üldjuhul vajanud eriravi

Immuunsüsteemi häired

Sage: ülitundlikkusreaktsioon, sh lööve

Harv: anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia

Eespool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla suurem halvas üldseisundis patsientidel (vt lõik 4.4).

Allpool loetletud hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedused hõlmavad teateid kõrvaltoimetest, mis loeti seotuks/võimalikult seotuks topotekaanraviga.

Hematoloogilised

Neutropeenia. Rasket vormi (neutrofiilide sisaldus $< 0,5 \cdot 10^9/l$) täheldati esimese kuuri jooksul 55% patsientidest, kusjuures kestus üle 7 päeva esines 20% ja kokku üldse 77% patsientidest (39% kõigi kuuride lõikes). Koos raske neutropeeniaga esinesid palavik või infektsioon 16% patsientidest esimese kuuri jooksul ja kokku 23% patsientidest (6% keskmiselt kõigi kuuride lõikes). Raske neutropeenia tekkimise mediaan oli 9 päeva ja kestuse mediaan 7 päeva. Raske neutropeenia kestis üle 7 päeva 11% juhtudest kõigi kuuride kohta kokku. Kliiniliste uuringute käigus ravitud kõigist patsientidest (sh need, kellel arenes raske neutropeenia, kui ka need, kellel seda ei arenenud) tekkis 11%-l (4% kuuride lõikes) palavik ja 26%-l (9% kuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5% kõigist ravitud patsientidest (1% kuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia. Raske vorm (trombotsüütide sisaldus alla $25 \cdot 10^9/l$) arenes 25% patsientidest (8% kuuride lõikes), mõõdukas vorm (trombotsüütide sisaldus $25,0-50,0 \cdot 10^9/l$) 25% patsientidest (15% kuuride lõikes). Raske trombotsütopeenia tekkimise mediaan oli 15 päeva ja kestuse mediaan 5 päeva. Trombotsüütide ülekange tehti 4% juhtudest kõigi kuuride lõikes. Teated trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärsetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

Aneemia. Mõõdukas või rasket vormi ($Hb \leq 8,0$ g/dl) esines 37% patsientidest (14% kuuride lõikes). Erütrotsüütide ülekange tehti 52% patsientidest (21% kuuride lõikes).

Mittehematoloogilised

Sagedamini registreeritud mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid seedetrakti häired, nagu iiveldus (52%), oksendamine (32%), kõhulahtisus (18%), kõhukinnisus (9%) ja mukosiit (14%). Raske iivelduse (3. või 4. aste), oksendamise, kõhulahtisuse ja mukosiidi esinemissagedus oli vastavalt 4%, 3%, 2% ja 1%.

Kerget kõhuvalu registreeriti 4% patsientidest.

Topotekaan kasutamise ajal täheldati ligikaudu 25% patsientidest väsimust ja 16% asteeniat. Väsimuse ja asteenia raskete vormide (3. või 4. aste) esinemissagedus oli vastavalt 3% ja 3%.

Täielikku või tugevalt väljendunud alopeetsiat täheldati 30 %l patsientidest ja osalist alopeetsiat 15 %l patsientidest.

Teised rasked kõrvaltoimed, mida registreeriti kui topotekaanraviga seotuid või võimalikult seotuid, olid isutus (12%), halb enesetunne (3%) ja hüperbilirubineemia (1%).

Harva täheldati ülitundlikkusreaktsioone, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja naha kihelust 1,5% patsientidest.

4.9 Üleannustamine

Topotekaanil teadaolev antidoot puudub. Üleannustamise esmased komplikatsioonid arvatakse olevat luuüdi supressioon ja mukosiit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX17.

Topotekaani kasvjavastane toime põhineb DNA replikatsioonis vahetult osaleval ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsiooni hargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaan inhibeerib topoisomeraas-I, stabiliseerides ensüümi ja keermestunud DNA (katalüütilise mehhanismi vahelüli) kovalentset kompleksi. Topotekaani poolt topoisomeraas-I pärssimise rakusiseseks tagajärjeks on valguliselt seotud DNA ühekeemiliste katkestuste teke.

Retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähk (SCLC)

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani ja parimat toetavat ravi (n=71) ainult parima toetava raviga (n=70) patsientidel, kellel oli haigus pärast esimese rea ravi retsidiveerunud (pärast esimese rea ravi haiguse progresseerumiseni (TTP) kulunud aja mediaan: 84 päeva suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi korral, 90 päeva ainult parima toetava ravi korral) ning kellele korduv ravi intravenoosse kemoteeraapiaga ei toimunud. Suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi grupis täheldati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult parima toetava ravi grupiga (logaritmiline astaktest $p=0,0104$). Suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi grupi kohandamata riskisuhe ainult parima toetava ravi grupi suhtes oli 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Topotekaani ja parima toetava ravi patsientidel oli keskmine elulemus 25,9 nädalat (95% CI 18,3, 31,6) võrreldes 13,9 nädalaga (95 % CI 11,1, 18,6) ainult parima toetava ravi grupi puhul ($p=0,0104$).

Patsientide teatatud sümptomid avatud hindamisskaalal näitasid suukaudse topotekaani ja parima toetava ravi puhul ühekuust sümptomite vähenemise trendi.

Viidi läbi üks II faasi uuring (uuring 065) ja üks III faasi uuring (uuring 396), et hinnata suukaudse topotekaani efektiivsust intravenoosse topotekaani efektiivsusega patsientidel, kelle haigus oli retsidiveerunud ≥ 90 päeva pärast ühe eelneva kemoteeraapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nendes kahes uuringus seostati suukaudset ja intravenoosset topotekaani sarnase sümptomite vähenemisega retsidiveerunud, ravile tundliku väikerakk-kopsuvähiga patsientidel nende teatatud sümptomite alusel avatud hindamisskaalal.

Tabel 1. Elulemuse, ravivastuse määra ja haiguse progresseerumiseni kulunud aja kokkuvõte väikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti suukaudse või intravenoosse topotekaaniga

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Keskmine elulemus (nädalat) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Riskisuhe (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ravivastuse määr (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan (nädalat) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskisuhe (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		0,96 (0,66, 1,39)	

N = ravitud patsientide koguarv.

CI = usaldusvahemik.

Ühes teises randomiseeritud III faasi uuringus, mis võrdles intravenooset topotekaanit tsüklofosfamiidi, adriamütsiini (doksorubitsiini) ja vinkristiiniga (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku SCLC-ga patsientidel, oli üldine ravivastuse määr 24,3 % topotekaani ja 18,3 % CAV grupis. Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan oli kahes grupis sarnane (vastavalt 13,3 ja 12,3 nädalat). Elulemuse mediaan kahes grupis oli vastavalt 25,0 ja 24,7 nädalat. Intravenoosse topotekaaniga elulemuse riskisuhe CAV suhtes oli 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Topotekaaniga ravivastuse määr kombineeritud väikerakk-kopsuvähi programmis (n = 480) oli 20,2% esimese rea ravile tundliku retsidiveerunud haigusega patsientidel. Elulemuse mediaan oli 30,3 nädalat (95% CI: 27,6, 33,4).

Refraktaarse SCLC-ga patsientidel (kes ei reageerinud esimese rea ravile) oli topotekaaniga ravivastuse määr 4,0 %.

Emakakaela kartsinoom

Günekoloogilise onkoloogia grupi läbiviidud randomiseeritud, võrdlevas III faasi uuringus (GOG 0179) võrreldi topotekaaniga ja tsisplatiini kombinatsiooni (n = 147) ainult tsisplatiiniga (n = 146) histoloogiliselt kinnitatud püsiva, retsidiveerunud või IVB staadiumi emakakaela kartsinoomi ravis, kus kirurgiline ja/või kiiritusravi ei osutunud sobivaks. Topotekaaniga ja tsisplatiini kombinatsioon oli üldise elulemuse seisukohast statistiliselt oluliselt parem tsisplatiini monoteerapiast pärast kohandamist vaheanalüüsi järgi (logaritmilise astak testi $p=0,033$).

Tabel.2 Uuringu GOG-0179 tulemused

ITT populatsioon		
	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval iga 21 päeva järel	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval + topotekaan 0,75 mg/m ² ööpäevas kolmel päeval iga 21 päeva järel
Elulemus (kuud)	(n= 146)	(n = 147)
Mediaan (95 % usaldusvahemik)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskisuhe (95 % usaldusvahemik)	0,76 (0,59–0,98)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus	0,033	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat mittesaanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n= 46)	(n = 44)
Mediaan (95 % usaldusvahemik)	8,8 (6,4, 11,5)	16,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhe (95 % usaldusvahemik)	0,51 (0,31, 0,83)	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat saanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n= 72)	(n = 69)
Mediaan (95 % usaldusvahemik)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhe (95 % usaldusvahemik)	0,85 (0,59, 1,21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli elulemuse mediaan topotekaan ja tsisplatiini grupis 4,6 kuud (95 % usaldusvahemik: 2,6, 6,1) ja tsisplatiini grupis 4,5 kuud (95 % usaldusvahemik: 2,9, 9,6); riskisuhe 1,15 (0,59, 2,23). Pärast 180 päeva tekkinud retsidiiviga patsientide seas (n = 102) oli elulemuse mediaan topotekaan ja tsisplatiini grupis 9,9 kuud (95 % usaldusvahemik: 7, 12,6) ja tsisplatiini grupis 6,3 kuud (95 % usaldusvahemik: 4,9, 9,5); riskisuhe 0,75 (0,49, 1,16).

Lapsed

Topotekaan uuriti ka lastel, kuid ohutuse ja efektiivsuse kohta on saadud vähe andmeid.

Avatud uuringus, kus osalesid retsidiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed (n = 108, vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaan algannuses 2,0 mg/m² 30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravivastusest. Tuumoriteks olid Ewingi sarkoom/primitiivne neuroektodermaalne tuumor, neuroblastoom, osteoblastoom ja rabdomüosarkoom. Kasvajavastane toime leidis tõestust peamiselt neuroblastoomiga patsientidel. Retsidiveerunud või refraktaarse soliidtuumoriga lastel oli topotekaan toksilisus sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Selles uuringus said 46 (43 %) patsienti G-CSF-i üle 192 (42,1 %) kuuri; 65 (60 %) patsienti said erütrotsüütide massi ülekannet ja 50 (46 %) trombotsüütide ülekannet vastavalt üle 139 ja 159 kuuri (30,5 % ja 34,9 %). Refraktaarse soliidtuumoriga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus määrati annust limiteeriva müelosupressiooni põhjal kindlaks maksimaalne talutav annus 2,0 mg/m² ööpäevas koos G-CSF-iga ja 1,4 mg/m² ööpäevas ilma G-CSF-ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes 0,5–1,5 mg/m² 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaanil suurt plasmakliirensit 62 l/h (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaanil oli ka suur jaotusruumala, umbes 132 l, (SD 57) ja suhteliselt lühike poolväärtusaeg (2–3 tundi). Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus ei osutanud mingile farmakokineetika muutusele pärast 5-päevast annustamist. Kõveraallane pindala suurenes ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Topotekaani korduval igapäevasel manustamisel on ravimi akumulatsioon vähenenud või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaani seondumus plasmavalkudega on vähenenud (35 %) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimus peamiselt laktoonsükli hüdrolyüsi kaudu, nii et moodustus avatud tsükliga karboksülaad.

Metabolism moodustab < 10 % topotekaani eliminatsioonist. N-desmetüülmetaboliit, millel oli rakkudel baseeruv analüüs sarnane või väiksem aktiivsus kui topotekaanil, leidis uriinis, plasmas ja roojas. Metaboliidi topotekaani kõveraalluse pindala suhte mediaan oli alla 10 % nii muutumatul kujul topotekaani kui ka topotekaanlaktooni puhul. Topotekaani O-glükuronisaadoni metaboliit ja N-desmetüültopotekaan on kindlaks tehtud uriinis.

Ravimiga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaani viie ööpäevast annust oli 71–76 % manustatud intravenoossest annusest. Ligikaudu 51 % eritus muutumatul kujul topotekaanina ja 3 % N-desmetüültopotekaanina uriiniga. Roojaga eritus muutumatul kujul 18% ja N-desmetüültopotekaanina 1,7 %. Üldiselt moodustas N-desmetüülmetaboliit keskmiselt alla 7 % (vahemik 4–9 %) kogu ravimiga seotud materjalist uriinis ja roojas. Topotekaan-O-glükuronidi ja N-desmetüültopotekaan-O-glükuronidi sisaldus uriinis oli alla 2,0 %.

In vitro andmed, mis on saadud inimaksa mikrosoma kasutades, viitavad väikeste koguste N-desmetüülitud topotekaani moodustumisele. *In vitro* ei inhibeerinud topotekaan inimese P450 ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A või CYP4A ega inimese tsütosoolseid ensüüme dihidroepiimidiini ega ksantiinoksüdaasi.

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani päevadel 1–5), oli 5. päeval topotekaani kliirens 1. päevaga võrreldes vähenenud (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² (n=9)) (vt lõik 4.5).

Plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiin 1,5–10 mg/dl) kontrollgrupiga võrreldes umbes 67 %-ni. Topotekaani poolväärtusaeg oli umbes 30 % võrra pikenenud, kuid jaotusruumala ilmsel muutust ei täheldatud. Kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel võrreldes kontrollgrupiga ainult umbes 10%.

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 41–60 ml/min) patsientide plasma kliirens vähenes kontrollgrupiga võrreldes umbes 67 %-ni. Jaotusruumala oli veidi vähenenud ja seega poolväärtusaeg pikenes ainult 14% võrra. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenes topotekaani plasma kliirens 34 %-ni kontrollgrupi patsientide vastavast väärtusest. Keskmise poolväärtusaeg pikenes 1,9 tunnilt 4,9 tunnini.

Populatsiooniuuringus ei avaldanud kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) kliirensile mingit olulist mõju rida tegureid, mille hulka kuulusid vanus, kehakaal ja astsiit.

Lapsed

Viiel päeval 30 minutit kestva infusiooni teel manustatud topotekaani farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Ühes uuringus jäi refraktaarse soliidtuumoriga lastel (vanuses 2–12 aastat, $n = 18$), noorukitel (vanuses 12–16 aastat, $n = 9$) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 16–21 aastat, $n = 9$) annus vahemikku 1,4–2,4 mg/m². Teises uuringus jäi leukeemiaga lastel ($n = 8$), noorukitel ($n = 3$) ja noortel täiskasvanutel ($n = 3$) annus vahemikku 2,0–5,2 mg/m². Nendes uuringutes ei ilmnenud soliidtuumori või leukeemiaga lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel topotekaani farmakokineetika selget erinevust, kuid lõplike järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimemehhanismist tulenevalt on topotekaani genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luuüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaan ka embrüo-loote surma.

Topotekaani reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele, kuid emastel täheldati superovulatsiooni ja veidi sagenenud implantatsioonieelset loote kaotust.

Topotekaani kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Soolhape (E507) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal enne avamist
3 aastat.

Viaal pärast avamist

Keemilist ja füüsikalist kasutamisaegset stabiilsust on tõendatud 14 päeva jooksul temperatuuril 20°C–25°C säilitamisel väliskarbis, valguse eest kaitstuna.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist võib pärast avamist ravimit säilitada maksimaalselt 14 päeva jooksul temperatuuril 20°C–25°C. Muud kasutusaegsed säilitusajad ja tingimused on kasutaja vastutusel.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi normaalolukorras ületada 24 tundi temperatuuril 20°C–25°C ja ruumivalgustuses.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Avatud ja lahjendatud ravimi säilitamise tingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml kontsentrati I tüüpi läbipaistvast klaasis viaalis, mis on suletud hallist butüülkummist korki ja alumiiniumkattega, millel on kollane polüpropüleenist äratõmmatav kattekork, ning millel on kollane viaali rõngasümbris.

Iga pakend sisaldab 1 viaali.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised nõuded

Rakendada tuleb järgmisi vähivastaste ravimite nõuetekohase käsitlemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult selle ravimiga kokku, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks tarvitavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhandada kõrgel temperatuuril. Vedelad jäätmed võib ära uhta rohke veekogusega.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega.

Lahjendusjuhised

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.
--

Topotecan Eagle'i kontsentrati on läbipaistev, kollase kuni oranži värvusega ja sisaldab 3 mg/ml topotekaani, mis on suurem kontsentratsioon kui teistes topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaatides.

Kasutaja peab teatama kõigist ravimi manustamise vigadest.

Viitena tuleb kasutada järgnevaid annustustabeleid:

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised väikerakk-kopsuvähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitatava annuse 1,5 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,25 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,0 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ravimil on müügiluba lõppenud

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised emakakaelavähi korral

Keha pindala (m²)	Soovitatava annuse 0,75 mg/m² saamiseks		Vähendatud annuse 0,60 mg/m² saamiseks		Vähendatud annuse 0,45 mg/m² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Vajalik on edasine Topotecan Eagle'i lahjendamine kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 massi-%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5 massi-%) süstelahusega, et saavutada lõplik topotekaani kontsentratsioon 25 µg/ml–50 µg/ml patsiendi infusioonilahuses. Lahjendus tuleb valmistada rangetes aseptilistes tingimustes (nt laminaarkapis).

Hävitamine

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ühendkuningriik
Tel: +1 201 326 5324
Faks: +1 201 391 2430

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/744/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

22. detsember 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Ühendkuningriik

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelevalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja tootetuustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Müügiloa hoidja kohustub teostama ravimiohutuslaseid tegevusi vastavalt ravimiohutuse plaanis kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaanis ja igas järgnevas inimravimite komitee poolt heakskiidetud ajakohastatud riskijuhtimise plaanis.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab iga uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud samaaegselt perioodilise ohutusuaruandega.

Lisaks peab uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud:

- kui on laekunud uus informatsioon, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse plaanile või riski minimeerimise tegevustele;
- 60 päeva jooksul, kui oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk on saavutatud;
- Euroopa Ravimiameti palvel.

Perioodilised ohutusuaruanded

Ravimiparaadi perioodilise ohutusuaruande esitamise tsükkel peab järgima pooleaastast tsüklit, kui inimravimite komitees ei ole teisiti kokku lepitud.

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA EFEKTIIVSET KASUTAMIST

Enne ravimi turuletoomist igas liikmesriigis lepib müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku ohutusteabe teatise sisu ja vormi, sealhulgas vajaduse uute ohutusteabe teatiste järele ja nende ajastuse, samuti sellise teabe jaotusnimestiku.

Müügiloa hoidja tagab, et turule toomisel saavad kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavasti kasutavad ja/või kirjutavad välja Topotecan Eagle'it, ohutusteabe teatise.

Ohutusteabe teatis peab sisaldama järgmist:

- ravimi manustamise vea risk suurema kontsentratsiooni tõttu kui originaalravimi lahjenduskontsentratsioon koos võimalike eluohtlike tagajärgedega;
- viide viaali rõngasümbrisele kui selle erinevuse nähtavale meeldetuletusele ja juhisele, et seda ei tohi mingil juhul eemaldada;
- üleannustamise eeldatavad nähud (nt luuüdi supressioon);

- julgustus teatada tegelikest ravimi manustamise vigadest ja kõigist ohutussündmustest, mis võivad olla tekkinud ravimi manustamise vea tõttu;
- vorm ravimi manustamise vigadest teatamiseks.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 1 ml viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml infusioonilahuse kontsentraat
topotekaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina).
Iga viaal sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina) 1 ml kontsentraadis

3. ABIAINED

Soolhape (E507)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne. Enne kasutamist lahjendada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kaetud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

Lugege pakendi infolehest lahjendatud ravimi kõlblikkusaega.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/744/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMIS TINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUS TÄHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL 1 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml infusioonilahuse kontsentraat
Topotekaan
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr.

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLUMÄÄRDE JÄRGI

1 ml

6. MUU

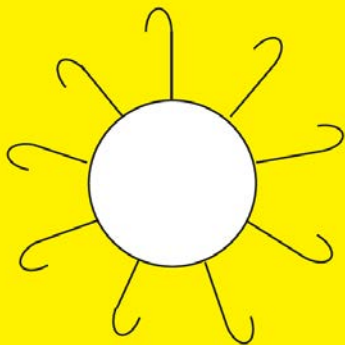
Tsütotoksiline

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ettevaatust:
pane tähele kontsentratsiooni!

3 mg/ml



3 mg/ml

Ettevaatust:
pane tähele kontsentratsiooni!

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 5 ml mitme annusega viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Topotecan Eagle 15 mg / 5 ml infusioonilahuse kontsentraat
topotekaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina).
Iga viaal sisaldab 15 mg topotekaani (vesinikkloriidina) 5 ml kontsentraadis

3. ABIAINED

Soolhape (E507)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
(3 mg/ml)
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne. Enne kasutamist lahjendada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida lastest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

Mitme annusega viaal: pärast avamist säilitada maksimaalselt 14 päeva temperatuuril 20°C-25°C.
Avatud: PP/KK/AA
Lugege pakendi infolehest lahjendatud ravimi kõlblikkusaega.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/744/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**VIAAL 5 ml****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Topotecan Eagle 15 mg / 5 ml infusioonilahuse kontsentraat
Topoteka
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

Mitme annusega viaal: pärast avamist säilitada maksimaalselt 14 päeva temperatuuril 20°C–25°C.
Avatud: PP/KK/AA

4. PARTII NUMBER

Partii nr

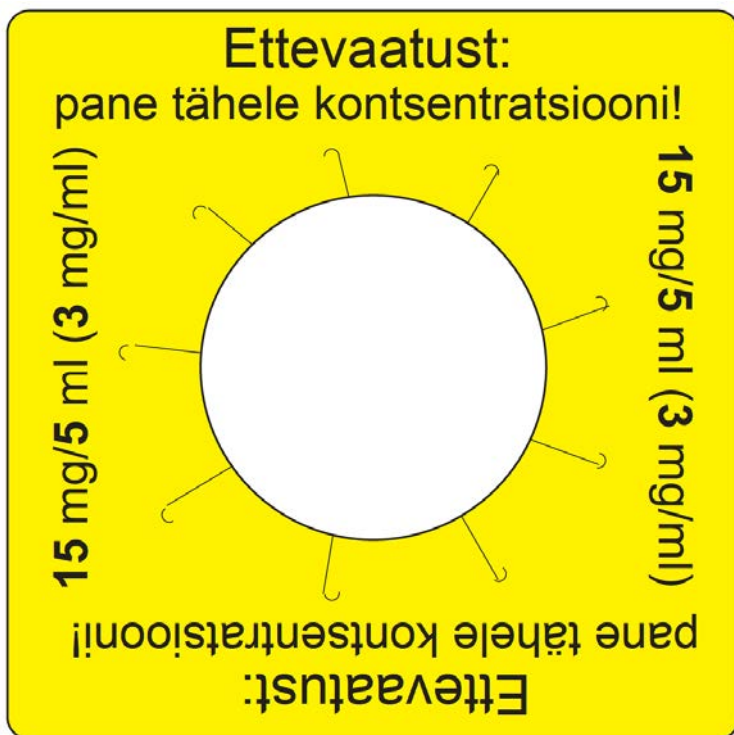
5. PAKENDI SISU KAALU, MAHTU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml
3 mg/ml

6. MUU

Tsütotoksiline

Eluohtlike ravimite kasutamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.



Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml infusioonilahuse kontsentraat topotekaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Topotecan Eagle ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Topotecan Eagle'i kasutamist
3. Kuidas Topotecan Eagle'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Topotecan Eagle'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON TOPOTECAN EAGLE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Ravimi nimetus on Topotecan Eagle 3 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat (selles infolehes – Topotecan Eagle).

Topotecan Eagle hävitab kasvajakke. See on keemiaravi liik.

Topotecan Eagle'it kasutatakse:

- väikerakk-kopsuvähi raviks, mis on pärast keemiaravi taastunud;
- kaugelearenenud emakakaela vähi raviks, kui kirurgiline ravi või kiiritusravi ei ole võimalik. Sel juhul kasutatakse seda koos teise ravimi tsisplatiiniga.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE TOPOTECAN EAGLE'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Topotecan Eagle'it:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) topotekaanile või selle ravimi mõne koostisosa suhtes, mis on esitatud lõigus 6;
- kui te toidate last rinnaga. Peate lõpetama imetamise, enne kui alustate ravi Topotecan Eagle'iga;
- kui teie vererakkude sisaldus on liiga väike. Arst kontrollib seda.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, ärge kasutage Topotecan Eagle'it. Kui te ei ole milleski kindel, rääkige enne selle ravimi kasutamist oma arsti või meditsiiniõega.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Topotecan Eagle

Enne ravimi manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on neeruprobleemid. Vajalik võib olla Topotecan Eagle'i annuse kohandamine. See ravim ei ole soovitatav, kui teil on rasked neeruprobleemid;
- kui teil on maksaprobleemid. Vajalik võib olla Topotecan Eagle'i annuse kohandamine. See ravim ei ole soovitatav, kui teil on rasked maksaprobleemid;
- kui teil on kopsuprobleemid või kui teil on varem olnud kopsuprobleemid teiste ravimite kasutamise või kiirituse tõttu. Seepärast võivad teil suurema tõenäosusega tekkida Topotecan Eagle'i kasutamisel rasked kopsuprobleemid (interstitsiaalne kopsuhaigus);
- kui teil esinevad ebatavalised verevalumid või verejooksud;

- kui te tunnete end väga haigena.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), rääkige enne selle Topotecan Eagle'i kasutamist oma arsti või meditsiiniõega.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid preparaate või ilma retseptita ostetud ravimeid. Topotecan Eagle võib mõjutada seda, kuidas mõned ravimid toimivad. Samuti võivad mõned muud ravimid mõjutada seda, kuidas Topotecan Eagle toimib.

Rasedus ja imetamine

- Topotecan Eagle'it ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik. Kui olete rase või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest kohe oma arstile.
- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal.
- Topotecan Eagle'it kasutavad mehed, kes soovivad last eostada, peavad küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu.
- Ärge imetage last Topotecan Eagle'i kasutamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Topotecan Eagle võib põhjustada väsimus- või nõrkustunnet. Selle tekkimisel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. KUIDAS TOPOTECAN EAGLE'IT KASUTADA

Kui palju ravimit teile antakse

Topotecan Eagle'i annus sõltub:

- ravitavast haigusest;
- teie keha suurusest (mõõdetuna ruutmeetrites ehk m²);
- veretestide tulemustest enne ravi ja ravi ajal;
- sellest, kui hästi teie organism vastab ravile.

Väikerakk-kopsuvähk

- Tavaline annus on 1,5 mg ravimit patsiendi kehapinna iga ruutmeetri kohta.
- Seda antakse üks kord päevas 5 päeva jooksul.
- Ravitsükliit korratakse tavaliselt iga 3 nädala järel.

Emakakaela vähk

- Tavaline annus on 0,75 mg ravimit patsiendi kehapinna iga ruutmeetri kohta.
- Seda antakse üks kord päevas 3 päeva jooksul.
- Ravitsükliit korratakse tavaliselt iga 3 nädala järel.

Emakakaelavähi korral kasutatakse Topotecan Eagle'it koos teise ravimiga, mida nimetatakse tsisplatiiniks. Lisateavet tsisplatiini kohta lugege selle pakendi infolehest.

Topotecan Eagle'i kasutamise kogemus lastel on piiratud. See tähendab, et ravi ei ole soovitatav.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, küsige nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.

Kuidas Topotecan Eagle'it ette valmistatakse

Topotecan Eagle tarnitakse infusioonilahuse kontsentratsioonina. Topotekaani kontsentratsioon on suurem (3 mg/ml) kui teistes topotekaani preparaatides. Enne manustamist peab kontsentrati lahjendama.

Kuidas Topotecan Eagle'it manustatakse

Topotecan Eagle'it manustab tavaliselt arst või meditsiiniõde:

- infusioonina umbes 30 minuti jooksul
- tavaliselt käsivarde.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Topotecan Eagle põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad esineda järgmise sagedusega:

- väga sage esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st
- sage esineb 1–10 kasutajal 100-st
- aeg-ajalt esineb 1–10 kasutajal 1000-st
- harv esineb 1–10 kasutajal 10 000-st
- väga harv esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st
- teadmata ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe oma arstile. Te võite vajada kiiret meditsiinilist ravi.

- **Infektsioonid** (väga sage) – kuna Topotecan Eagle võib vähendada teie immuunsust, võite teha infektsioonidega. Nähtude hulka kuuluvad:
 - palavik;
 - üldseisundi äkiline halvenemine;
 - kurguvalu või põletustunne urineerimisel;
 - tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) – need võivad olla soolepõletiku (neutropeenilise koliidi) nähud.
- **Kopsupõletik** (harv) järgmiste nähtudega:
 - hingamisraskus;
 - köha;
 - palavik.

Teil esineb suurem raskete kopsuprobleemide oht (interstitsiaalne kopsuhaigus), kui teil on juba kopsuprobleemid või on need esinenud varem ravimite tarvitamise või kiirituse tõttu.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

- üldine nõrkus ja väsimus. See võib olla tingitud vere punaliblede sisalduse vähenemisest (aneemia). Mõnel juhul võite vajada vereülekannet;
- ebataavalised verevalumid või verejooksud, mõnikord rasked. Seda põhjustab vereliistakute (trombotsüütide) sisalduse vähenemine;
- ebatavaliselt väike vere valgeliblede neutrofiilide sisaldus (neutroopeenia), millega võivad kaasneda palavik ja infektsiooninähud (febriilne neutroopeenia);
- kehakaalu langus ja isukaotus, väsimus- või nõrkustunne;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus;
- põletik ja haavandid suus, kurgus, keelel või igemetel (mukosiit);
- kõrge kehatemperatuur (palavik);
- infektsioonid;
- juuste väljalangemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

- kerged allergilised reaktsioonid (sealhulgas lööve);
- kollane nahk (ikterus) maksaprobleemide tõttu;
- kihelus;
- raske infektsioon (sepsis);
- halb enesetunne.

Harva esinevad kõrvaltoimed

- rasked allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid, mis põhjustavad huulte, näo või kaela turset, mis viib tugeva hingamisraskuse tekkimiseni, nahalööve või nõgestõbi, anafülaktiline šokk (järsk vererõhu langus, kahvatus, erutus, nõrk pulss, teadvuse vähenemine);
- äkiline naha ja limaskestade (nt kõri või keel) turse vedeliku kogunemise tõttu (angioödeem);
- sügelev lööve (või nõgestõbi).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

nõrk valu ja põletik süstekohas ravimi kogemata manustamise tõttu ümbritsevasse koesse (ekstrasatsioon).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teid ravitakse emakakaelavähi tõttu, võivad teil tekkida kõrvaltoimed teise ravimi tõttu (tsisplatiin), mida antakse koos Topotecan Eagle'iga.

5. KUIDAS TOPOTECAN EAGLE'IT SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Topotecan Eagle'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi normaalolukorras ületada 24 tundi temperatuuril 20°C–25°C ja ruumvalgustuses.

Ärge kasutage Topotecan Eagle'it, kui märkate nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Teie arst peab hävitama ravimid, mida teie ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Topotecan Eagle sisaldab

- Toimeaine on topotekaani.
- 1 ml infusioonilahuse kontsentratsiooni sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina). Iga 1 ml üksikannuse viaal sisaldab 3 mg topotekaani.
- Abiained on soolhape (E507) (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Topotecan Eagle välja näeb ja pakendi sisu

- Topotecan Eagle on läbipaistev kollane kuni oranž vedelik värvitust klaasist viaalis, mis on suletud butüülkummist korki ja alumiiniumkattega, millel on sinine äratõmmatav kattekork, ning millel on kollane viaali rõngasümbris.
- Topotecan Eagle'it tarnitakse karbis, milles on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ühendkuningriik

Tootja

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Ühendkuningriik

Infoleht on viimati koostölastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Topotecan Eagle'i lahjendamise, säilitamise ja hävitamise juhised

Üldised ettevaatusabinõud

Topotekaani kontsentratsioon Topotecan Eagle'is erineb teistest topotekaani preparaatidest. Seda tuleb ettenähtud annuse saamiseks piisavalt lahjendada. Seda tuleb enne patsiendile manustamist kontrollida.

Rakendada tuleb vähivastaste ravimite nõuetekohase käsitsemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult selle ravimiga kokku, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks tarvitavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhistada kõrgel temperatuuril.
- Vedelad jäätmed võib ära uhta rohke veekogusega.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada rohke veega.

Lahjendusjuhised

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.
--

Topotecan Eagle'i kontsentraat on läbipaistev, kollase kuni oranži värvusega ja sisaldab 3 mg/ml topotekaani, mis on suurem kontsentratsioon kui teistes topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaatides.

Kasutaja peab teatama kõigist ravimi manustamise vigadest.

Viitena tuleb kasutada järgnevaid annustustabeleid:

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised väikerakk-kopsuvähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitatava annuse 1,5 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,25 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,0 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ravimil on müügiluba lõppenud

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised emakakaelavähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitatava annuse 0,75 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 0,60 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 0,45 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Vajalik on edasine Topotecan Eagle'i lahjendamine kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 massi-%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5 massi-%) süstelahusega, et saavutada lõplik topotekaani kontsentratsioon 25 µg/ml–50 µg/ml patsiendi infusioonilahuses. Lahjendus tuleb valmistada rangetes aseptilistes tingimustes (nt laminaarkapis).

Lahjendatud lahuse säilitamine

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi normaalolukorras ületada 24 tundi temperatuuril 20°C–25°C ja ruumivalgustuses.

Hävitamine

Topotecan Eagle 3 mg / 1 ml on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Topotecan Eagle 15 mg / 5 ml infusioonilahuse kontsentraat topotekaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Topotecan Eagle ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Topotecan Eagle'i kasutamist
3. Kuidas Topotecan Eagle'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Topotecan Eagle'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON TOPOTECAN EAGLE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Ravimi nimetus on Topotecan Eagle 15 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat (selles infolehes – Topotecan Eagle).

Topotecan Eagle hävitab kasvajakasv. See on keemiaravi liik.

Topotecan Eagle'it kasutatakse:

- väikerakk-kopsuvähi raviks, mis on pärast keemiaravi taastunud;
- kaugelearenenud emakakaelavähi raviks, kui kirurgiline ravi või kiiritusravi ei ole võimalik. Sel juhul kasutatakse seda koos teise ravimi tsisplatiiniga.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE TOPOTECAN EAGLE'I KASUTAMIST

Ärge võtke Topotecan Eagle'it:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) topotekaanile või selle ravimi mõne koostisosa suhtes, mis on esitatud loetelus 6;
- kui te toidate last rinnaga. Peate lõpetama imetamise, enne kui alustate ravi Topotecan Eagle'iga;
- kui teie vererakkude sisaldus on liiga väike. Arst kontrollib seda.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, ärge kasutage Topotecan Eagle'it. Kui te ei ole milleski kindel, rääkige enne selle ravimi kasutamist oma arsti või meditsiiniõega.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Topotecan Eagle

Enne ravimi manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on neeruprobleemid. Vajalik võib olla Topotecan Eagle'i annuse kohandamine. See ravim ei ole soovitatav, kui teil on rasked neeruprobleemid;
- kui teil on maksaprobleemid. Vajalik võib olla Topotecan Eagle'i annuse kohandamine. See ravim ei ole soovitatav, kui teil on rasked maksaprobleemid;

- kui teil on kopsuprobleemid või kui teil on varem olnud kopsuprobleemid teiste ravimite kasutamise või kiirituse tõttu. Seepärast võivad teil suurema tõenäosusega tekkida Topotecan Eagle'i kasutamisel rasked kopsuprobleemid (interstitsiaalne kopsuhaigus);
- kui teil esinevad ebataavalised verevalumid või verejooksud;
- kui te tunnete end väga haigena.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), rääkige enne selle Topotecan Eagle'i kasutamist oma arsti või meditsiiniõega.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid preparaate või ilma retseptita ostetud ravimeid. Topotecan Eagle võib mõjutada seda, kuidas mõned ravimid toimivad. Samuti võivad mõned muud ravimid mõjutada seda, kuidas Topotecan Eagle toimib.

Rasedus ja imetamine

- Topotecan Eagle'it ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik. Kui olete rase või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest kohe oma arstile.
- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal.
- Topotecan Eagle'it kasutavad mehed, kes soovivad last eostada, peavad küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu.
- Ärge imetage last Topotecan Eagle'i kasutamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Topotecan Eagle võib põhjustada väsimus- või nõrkustunnet. Selle tekkimisel ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. KUIDAS TOPOTECAN EAGLE'IT KASUTADA

Kui palju ravimit teile antakse

Topotecan Eagle'i annus sõltub:

- ravitavast haigusest;
- teie keha suurusest (mõõdetuna ruutmeetrites ehk m²);
- veretestide tulemustest enne ravi ja ravi ajal;
- sellest, kui hästi teie organism vastab ravile.

Väikerakk-kopsuvähk

- Tavaline annus on 1,5 mg ravimit patsiendi kehapiinna iga ruutmeetri kohta.
- Seda antakse üks kord päevas 5 päeva jooksul.
- Ravitsükli korratakse tavaliselt iga 3 nädala järel.

Emakakaelavähk

- Tavaline annus on 0,75 mg ravimit patsiendi kehapiinna iga ruutmeetri kohta.
- Seda antakse üks kord päevas 3 päeva jooksul.
- Ravitsükli korratakse tavaliselt iga 3 nädala järel.

Emakakaelavähi korral kasutatakse Topotecan Eagle'it koos teise ravimiga, mida nimetatakse tsisplatiiniks. Lisateavet tsisplatiini kohta lugege selle pakendi infolehest.

Topotecan Eagle'i kasutamise kogemus lastel on piiratud. See tähendab, et ravi ei ole soovitatav.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, küsige nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.

Kuidas Topotecan Eagle'it ette valmistatakse

Topotecan Eagle'it tarnitakse infusioonilahuse kontsentratsioonina. Topotekaani kontsentratsioon on suurem (3 mg/ml) kui teistes topotekaani preparaatides. Enne manustamist peab kontsentrati lahjendama.

Kuidas Topotecan Eagle'it manustatakse

Topotecan Eagle'it manustab tavaliselt arst või meditsiiniõde:

- infusioonina umbes 30 minuti jooksul
- tavaliselt käsivarde.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Topotecan Eagle põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad esineda järgmise sagedusega:

- väga sage esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st
- sage esineb 1–10 kasutajal 100-st
- aeg-ajalt esineb 1–10 kasutajal 1000-st
- harv esineb 1–10 kasutajal 10 000-st
- väga harv esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st
- teadmata ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate mõnda järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe oma arstile. Te võite vajada kiiret meditsiinilist ravi.

- **Infektsioonid** (väga sage) – kuna Topotecan Eagle võib vähendada teie võimet võidelda infektsioonidega. Nähtude hulka kuuluvad:
 - palavik;
 - üldseisundi äkiline halvenemine;
 - kurguvalu või põletustunne urineerimisel;
 - tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) – need võivad olla soolepõletiku (neutropeenilise kõhulahtisuse) nähud.
- **Kopsupõletik** (harv) järgmistest nähtudega:
 - hingamisraskus;
 - köha;
 - palavik.

Teil esineb suurem risk teie kopsuprobleemide oht (interstitsiaalne kopsuhaigus), kui teil on juba kopsuprobleemid või on need esinenud varem ravimite tarvitamise või kiirituse tõttu.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

- üldine nõrkus ja väsimus. See võib olla tingitud vere punaliblede sisalduse vähenemisest (aneemia). Mõnel juhul võite vajada vereülekannet;
- ebataavalised verevalumid või verejooksud, mõnikord rasked. Seda põhjustab vereliistakute (trombotsüütide) sisalduse vähenemine;
- ebanormaalselt väike vere valgeliblede neutrofiilide sisaldus (neutropeenia), millega võivad kaasneda palavik ja infektsiooni nähud (febriilne neutropeenia);
- kehakaalu langus ja isukaotus, väsimus- või nõrkustunne;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus;
- põletik ja haavandid suus, kurgus, keelel või igemetel (mukosiit);
- kõrge kehatemperatuur (palavik);
- infektsioonid;
- juuste väljalangemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

- kerged allergilised reaktsioonid (sealhulgas lööve);
- kollane nahk (ikterus) maksaprobleemide tõttu;
- kihelus;
- raske infektsioon (sepsis);
- halb enesetunne.

Harva esinevad kõrvaltoimed

- rasked allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid, mis põhjustavad huulte, näo või kaela turset, mis viib tugeva hingamisraskuse tekkimiseni, nahalööve või nõgestõbi, anafülaktiline šokk (järsk vererõhu langus, kahvatus, erutus, nõrk pulss, teadvuse taseme vähenemine);
- äkiline naha ja limaskestade (nt kõri või keel) turse vedeliku kogunemise tõttu (angioödeem);
- sügelev lööve (või nõgestõbi).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

- nõrk valu ja põletik süstekohas ravimi kogemata manustamise tõttu ümbritsevasse koesse (ekstrasvasatsioon).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või meditsinnikule.

Kui teid ravitakse emakakaelavähi tõttu, võivad teil tekkida kõrvaltoimeid teise ravimi tõttu (tsisplatiin), mida antakse koos Topotecan Eagle'iga.

5. KUIDAS TOPOTECAN EAGLE'IT SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Topotecan Eagle'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Viaal pärast esimest avamist

Keemilist ja füüsikalist kasutamisaegset stabiilsust on tõendatud 14 päeva jooksul temperatuuril 20°C–25°C säilitamisel välis- ja valguse eest kaitstuna.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist võib pärast avamist ravimit säilitada maksimaalselt 14 päeva jooksul temperatuuril 20°C–25°C. Muud kasutusaegsed säilitusajad ja tingimused on kasutaja vastutusel.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi normaalolukorras ületada 24 tundi temperatuuril 20°C–25°C ja ruumivalgustuses.

Ärge kasutage Topotecan Eagle'it, kui märkate nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Teie arst peab hävitama ravimid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Topotecan Eagle sisaldab

- Toimeaine on topotekaan.
- Üks milliliiter infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina). Iga 5 ml mitme annuse viaal sisaldab 15 mg topotekaani.
- Abiained on soolhape (E507) (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Topotecan Eagle välja näeb ja pakendi sisu

- Topotecan Eagle on läbipaistev kollane kuni oranž vedelik värvitust klaasist viaalis, mis on suletud butüülkummist korki ja alumiiniumkattega, millel on kollane äratõmmatav kattekork, ning millel on kollane viaali rõngasümbris.
- Topotecan Eagle tarnitakse karbis, milles on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ühendkuningriik

Tootja

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
United Kingdom

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Topotecan Eagle'i lahjendamise, säilitamise ja hävitamise juhised

Üldised ettevaatusabinõud

Topotekaani kontsentratsioon Topotecan Eagle'is erineb teistest topotekaani preparaatidest. Seda tuleb ettenähtud annuse saamiseks piisavalt lahjendada. Seda tuleb enne patsiendile manustamist kontrollida.

Rakendada tuleb vähivastaste ravimite nõuetekohase käsitlemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult selle ravimiga kokku, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks tarvitavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhandada kõrgel temperatuuril.
- Vedelad jäätmed võib ära uhta rohke veekogusega.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega.

Lahjendusjuhised

Eluohtliku üleannustamise vältimiseks tuleb tähele panna kontsentratsiooni.
--

Topotecan Eagle kontsentraat on läbipaistev, kollase kuni oranži värvusega ja sisaldab 3 mg/ml topotekaani, mis on suurem kontsentratsioon kui teistes topotekaani intravenoosseks infusiooniks ettenähtud preparaatides.

Kasutaja peab teatama kõigist ravimi manustamise vigadest.

Viitena tuleb kasutada järgnevaid annustustabeleid:

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised väikerakk-kopsuvähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitatava annuse 1,5 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,25 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 1,0 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Ravimil on müügiluba lõppenud

Intravenoosse manustamise ettevalmistamise juhised emakakaelavähi korral

Keha pindala (m ²)	Soovitatava annuse 0,75 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 0,60 mg/m ² saamiseks		Vähendatud annuse 0,45 mg/m ² saamiseks	
	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)	Vajalik lahuse maht (ml)	Koguannus (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Vajalik on edasine Topotecan Eagle'i lahjendamine kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 massi-%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5 massi-%) süstelahusega, et saavutada lõplik topotekaani kontsentratsioon 25 µg/ml–50 µg/ml patoloogilise infusioonilahuses. Lahjendus tuleb valmistada rangetes aseptilistes tingimustes (nt laminaarkapis).

Lahjendatud lahuse säilitamine

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi normaalolukorras ületada 24 tundi temperatuuril 20°C–25°C ja ruumivalgustuses.

Viaalid pärast esimest avamist

Keemilist ja füsioloogilist kasutamisaegset stabiilsust on tõendatud 14 päeva jooksul temperatuuril 20°C–25°C säilitamisel väliskarbis, valguse eest kaitstuna.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist võib pärast avamist ravimit säilitada maksimaalselt 14 päeva jooksul temperatuuril 20°C–25°C. Muud kasutusaegsed säilitusajad ja tingimused on kasutaja vastutusel.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.